

DIFERENTES PROTOCOLOS REGENERATIVOS PARA TRATAR DIENTES INMADUROS PERMANENTES

Marco Alonso Calle , Carolina Berruecos, Yuri Cristina Zuleta Montoya, Samuel Quiceno Posada

RESUMEN.

La endodoncia regenerativa es una alternativa de tratamiento donde su principal objetivo es generar por medio de un andamio y la desinfección del conducto condiciones para que las células madre y factores de crecimiento ayuden a cicatrizar la lesión apical, estimulen el desarrollo radicular y en algunas ocasiones recuperen la sensibilidad pulpar. El desarrollo de nuevas terapias clínicas para la endodoncia regenerativa ha llevado a que la ingeniería de tejidos desarrolle alternativas y avances que proporcionen una plataforma traducible clínicamente para el éxito del tratamiento. Cuatro elementos principales forman la base de estos métodos como lo son las células madre, las moléculas de señalización bioactivas, los factores de crecimiento y los andamios. El sangrado provocado fue durante mucho tiempo el andamio utilizado para el procedimiento, sin embargo, se han propuesto y examinado otras alternativas de andamios obtenidos del mismo individuo y preparados fácilmente, como lo son el plasma rico en fibrina y plasma rico en plaquetas.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento endodóntico de los dientes permanentes inmaduros con necrosis pulpar requieren un manejo diferente por parte del clínico, para el cual la apexificación ha sido sugerido.(1) Este se define como un método para inducir una barrera calcificada en una raíz con un ápice abierto, la supervivencia a largo plazo de estos dientes es cuestionable debido a que las paredes de los dientes tratados permanecen delgadas y no se continua la formación radicular.(2) Se han propuesto diferentes técnicas, dentro de las cuales la utilización de un material biocerámico es hoy en día la más aceptada (3). Sin embargo, ninguna de estas promueve la formación de la raíz y solo sirven como una barrera mecánica que cierra la luz del conducto radicular. (4) La necrosis pulpar de un diente permanente inmaduro con lesión apical no excluye la presencia de células progenitoras pulpares residuales en el tercio apical del conducto radicular. En la actualidad la técnica más aceptada para el manejo de ápices inmaduros es la endodoncia regenerativa, donde el objetivo es permitir tanto la formación continua de raíces como el cierre apical, además se busca restaurar funciones inmunes y sensoriales dentro del espacio pulpar.(5)

Diversos términos han sido utilizados para este procedimiento "revascularización" "revitalización" "endodoncia regenerativa". La Asociación Americana de Endodoncia (AAE) en 2007 adopto este último término basados el concepto de la tríada de ingeniería de tejidos: células madre, andamios biomiméticos y factores de crecimiento bioactivos en el espacio del conducto para regenerar el tejido pulpar dañado por infección, trauma o anomalías del desarrollo.

La endodoncia regenerativa se define como "procedimientos de base biológica diseñados para reemplazar las estructuras dentales dañadas, incluidas la dentina y las estructuras radiculares, así como las células del complejo dentinopulpar". El grado de éxito de los procedimientos de Endodoncia Regenerativa se mide de acuerdo con que se consigan los objetivos primarios, secundarios y terciarios. Objetivo primario: La eliminación de los síntomas y la evidencia de cicatrización ósea. Objetivo secundario: aumento del espesor de la pared radicular y/o aumento de la longitud de la raíz (deseable, pero quizás no esencial). Objetivo terciario: respuesta positiva a las pruebas de sensibilidad (que, de lograrse, podría indicar un tejido pulpar vital más organizado).(6)

En endodoncia regenerativa se han utilizado células madre endógenas de un sangrado periapical inducido y estructuras que utilizan coágulos sanguíneos, plasma rico en plaquetas o fibrina rica en plaquetas. Este enfoque de tratamiento se considera un cambio en el paradigma y se considera la primera opción de tratamiento para dientes inmaduros con necrosis pulpar. Cuando se realiza este tipo de procedimientos se espera obtener como resultado la resolución de signos y síntomas clínicos; mayor maduración de las raíces; y retorno de la neurogénesis. Se sabe que los resultados son variables para estos objetivos y no se logra una verdadera regeneración del complejo pulpa/dentina.

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión acerca del tratamiento de regeneración pulpar desde su historia hasta los cambios que se han dado al protocolo en los últimos años y la importancia de conocer este tipo de tratamiento para realizar un adecuado manejo, principalmente en diente inmaduro con diagnóstico de necrosis pulpar.

Etiología de la enfermedad pulpar y periapical en dientes permanentes inmaduros

El mantenimiento de la vitalidad de la pulpa es esencial para las funciones dentales fisiológicas, incluidas las reacciones sensoriales e inmunitarias, la nutrición y la formación de dentina como mecanismos de defensa activos.(7) Se ha informado que la prevalencia de traumatismos en la dentición permanente oscila entre el 2,6% y el 35%(1,8,9), con una mayor incidencia entre los 7 y los 15 años(1,9), cuando la mayoría de los dientes permanentes se encuentran en un desarrollo radicular incompleto, desafortunadamente cerca del 50% de los dientes traumatizados pueden ser diagnosticados con necrosis pulpar(1,10), con una mayor incidencia después de lesiones graves como intrusiones y avulsiones (1,11,12) y lesiones combinadas(1,13,14). Por lo tanto los niños con una dentición en desarrollo corren un mayor riesgo de sufrir lesiones que podrían conducir a la necrosis pulpar.(1)

Una revisión de literatura desde 2001 revela que alrededor del 34% de todos los casos tratados con regeneración pulpar tenían un traumatismo como etiología de la necrosis pulpar, no todos los informes de casos revelaron la etiología de la presentación inicial. El segundo factor etiológico más común para la necrosis pulpar es la presencia de anomalías en el desarrollo dental, que representan aproximadamente el 25% de todos los casos. La anomalía dental más frecuente que requiere regeneración pulpar es el dens evaginatus 23%, seguido de dens invaginatus 2%. Dens evaginatus fue descrito por primera vez por Oehlers(15) y desde entonces se han utilizado muchos términos para esta afección incluidos cúspide central, tubérculo central y cúspide en garra(16,17). La prevalencia de esta anomalía oscila entre el 2,4% y el 5% de la población y es más prevalente en los premolares mandibulares, con igual representación en pacientes masculinos y femeninos(1,18). La incidencia relativamente alta de esta anomalía combinada con su presentación clínica ayuda a explicar las altas tasas de necrosis pulpar y su representación predominante como factor etiológico en la regeneración pulpar. Estos casos se presentan con un tubérculo o proyección central que causa maloclusión con la dentición antagonista, esto finalmente da como resultado la fractura de la proyección que expone la pulpa dental subyacente al entorno oral. Este acceso directo de microorganismos conduce a una necrosis pulpar rápida y una respuesta inflamatoria robusta caracterizada por una actividad osteoclástica apical significativa que se evidencia como grandes radiotransparencias en las radiografías clínicas. Es importante señalar que la caries oclusal no es común en estos casos. (1,19) siempre se debe buscar un defecto de fosa e identificar la evidencia radiográfica de un cuerno pulpar central que parece extenderse hasta el nivel oclusal. Además, siempre se deben examinar los dientes contralaterales ya que esta presentación suele ser bilateral y la necrosis pulpar se puede prevenir si se detecta temprano y se restaura de forma preventiva.(20)

Objetivo e historia de la regeneración pulpar

Los procedimientos adecuados del conducto radicular tienen como objetivo eliminar la infección del conducto radicular y prevenir el restablecimiento de una nueva infección, así como producir buenos resultados a largo plazo, sin embargo, el tratamiento de dientes permanentes infectados con ápices abiertos es un desafío endodóntico, independientemente de la modalidad de tratamiento. El hecho de que los dientes inmaduros se caractericen por ápices abiertos con raíces cortas, conductos radiculares anchos y paredes dentinarias delgadas, dificulta la realización de un tratamiento endodóntico antibacteriano adecuado, debido a que se recomienda instrumentación mecánica mínima para evitar un debilitamiento adicional del diente.(21) las opciones de tratamiento comunes como la apexificación, no permiten el desarrollo continuo de la raíz y dejan el diente predispuesto a la fractura debido a sus delgadas paredes radiculares(2), lograr un sellado apical adecuado es difícil en un diente con ápice grande y se puede manejar mediante un tratamiento prolongado con hidróxido de calcio o colocación de un tapón de agregado trióxido mineral.(3)El tratamiento de endodoncia regenerativa ha brindado una opción de tratamiento adicional que tiene como objetivo permitir tanto la formación continua de raíces como el cierre apical, mientras se restauran las funciones inmunes y sensoriales dentro del espacio pulpar.(5)

Desde 1971 cuando se publicó un artículo sobre la posibilidad de formación de tejido si se pudiera iniciar el sangrado dentro del sistema de conductos radiculares, el tratamiento de los dientes permanentes inmaduros ha sido testigo de un cambio tremendo en su concepto; desde ese momento ha habido muchos informes de caso que indican que las técnicas de endodoncia regenerativa pueden tener resultados clínicos y radiográficos exitosos. Las principales ventajas de las técnicas de endodoncia regenerativa son promover la maduración radicular en cuanto a espesor y longitud.(22)

Los procedimientos de regeneración pulpar son procedimientos de base biológica diseñados para reemplazar estructuras dañadas, incluidas la dentina y las estructuras radiculares junto con las células del complejo pulpo- dentinario. Los tres elementos esenciales en cualquier procedimiento regenerativo incluyen células madre, andamios y factores de crecimiento.(23)

El cambio de paradigma hacia los procedimientos de endodoncia regenerativa como alternativa a la terapia de endodoncia convencional para dientes necróticos inmaduros ha creado una nueva época en la endodoncia. El resultado exitoso depende de los principios básicos de la ingeniería de tejidos, las células madre, las moléculas de señalización y el andamio físico tridimensional. Los dos problemas principales que forman los obstáculos son el tipo de células madre y el andamiaje que se debe usar para la regeneración de la dentina pulpar. (24)

Se ha informado que los restos de la vaina epitelial de la raíz de Hertwig o los restos de células de Malassez son suficientemente resistentes a las infecciones periapicales. Por lo tanto, las redes de señalización de estas células epiteliales de la vaina radicular remanentes pueden estimular varias células madre, como las células madre de las papilas apicales, ligamento periodontal, médula ósea y células madre multipotentes de la pulpa para formar células similares a odontoblastos en dientes no vitales, inmaduros y no infectados. Estas células similares a odontoblastos recién formadas a partir de la dentina ayudan a la maduración normal de la raíz. Este proceso biológico también está mediado por la estimulación de los cementoblastos en el periápice que conduce a la deposición de material calcificado en el ápice, así como en las paredes laterales de la dentina.(25)

Según la American Society for Testing Materials (ASTM) un andamio se define como *“el soporte, vehículo de entrega o matriz para facilitar la migración, unión, transporte de células o moléculas bioactivas utilizadas para reemplazar, reparar o regenerar tejidos”*. El protocolo de técnicas de

endodoncia regenerativa que utiliza coágulos de sangre (BC) como andamio, incluye el inicio del sangrado desde el área periapical para formar BC dentro del conducto radicular, actuando como un andamio para la migración de células madre, fibroblastos y macrófagos. Las células enredadas en el andamio BC podrían descargar aún más moléculas de señalización fundamentales para la cicatrización de heridas. Los datos publicados han demostrado la precisión de un andamio BC en endodoncia regenerativa. Sin embargo, la creación de BC en ciertos casos es problemática. La vaina epitelial de la raíz de Hertwig podría dañarse en caso de que se realicen múltiples intentos para iniciar el sangrado, que es un componente decisivo para la maduración de la raíz. Como resultado, el daño a esta estructura vital puede resultar en la no maduración de la raíz o el desarrollo de un ápice radicular defectuoso. Además, el sangrado pulpar alentado que puede no ser el proceso modelo o funcionar como un andamio para atraer las células madre adultas (pluripotentes) que causan tejido pulpo-dentinario poco confiable. Las preocupaciones mencionadas anteriormente han instado a los investigadores a buscar mejores andamios que se puedan construir independientemente de si se puede provocar o no el sangrado. (22)

Se han propuesto y examinado otras alternativas de andamios. Obtenidos del mismo individuo y preparados fácilmente, los concentrados de plaquetas contienen una inmensa combinación de moléculas de señalización. La fibrina rica en plaquetas (PRF) tiene muchas ventajas sobre BC. Primero, PRF es una fibrina coordinada que envuelve leucocitos y plaquetas, descargando una variedad de moléculas de señalización durante un largo período de tiempo. En segundo lugar, dentro de la PRF están presentes citocinas y células inmunitarias que podrían ayudar durante la infección. Por lo tanto, se pueden esperar mejores resultados cuando se usa PRF como andamio sobre BC. (22,26)

El plasma rico en plaquetas PRP representa la primera generación de plasma autólogo y tiene una concentración de plaquetas 5 veces mayor que la sangre entera.(27,28) El PRP puede brindar un mayor número y concentración de factores de crecimiento que pueden estimular el proceso de regeneración en tejidos duros y blandos.(29,30) Los factores de crecimiento liberados por el PRP desempeñan un papel importante en la regulación de procesos celulares como la mitogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación y el metabolismo para estimular la cicatrización(31). Aunque PRP y PRF contienen una cantidad similar de plaquetas, la polimerización de PRF involucra solo componentes endógenos, lo que la convierte en una red de fibrina más adecuada para el almacenamiento de citoquinas y factores de crecimiento y para la migración celular.(32,33) El PRF, a diferencia del PRP, se asocia con un aumento lento y continuo de los niveles de citoquinas(25)

El PRP se prepara mediante la recolección de sangre venosa en tubos de ensayo que contienen anticoagulantes y luego se somete a un procedimiento de dos pasos. En el primer paso, el PRP se forma mediante la separación de un concentrado de plaquetas del plasma pobre en plaquetas, la fracción de glóbulos blancos y rojos. En el segundo paso, se añade trombina exógena u otro activador como batroxobina junto con cloruro de calcio o gluconato de calcio al concentrado de plaquetas. Esto convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma la red de fibrina. Por el contrario, el PRF se prepara mediante la extracción de sangre del paciente en tubos de vidrio secos sin anticoagulante. La sangre recolectada se centrifuga a baja velocidad, lo que activa la activación plaquetaria y la polimerización de fibrina de inmediato. Se forman tres capas: capa base de glóbulos rojos, plasma acelular en la capa superior y un coágulo PRF en el medio(25).

CONCLUSIONES

Es necesario profundizar en la comprensión de los mecanismos biológicos involucrados en la regeneración de los tejidos dentales y en la búsqueda de nuevos materiales y técnicas que favorezcan este proceso.

También es fundamental mejorar la formación de los profesionales de la odontología en el campo de la endodoncia regenerativa, para garantizar la correcta aplicación de los procedimientos y aumentar las tasas de éxito de los mismos.

En definitiva, la endodoncia regenerativa es un campo prometedor en la odontología actual, pero aún queda mucho por investigar y desarrollar para optimizar su efectividad y garantizar resultados exitosos a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Top.* 2013;28:2-23.
2. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol.* 2005;21(1):1-8.
3. Zhujiang A, Kim SG. Regenerative Endodontic Treatment of an Immature Necrotic Molar with Arrested Root Development by Using Recombinant Human Platelet-derived Growth Factor: A Case Report. *J Endod.* 2016;42(1):72-5.
4. Das S, Srivastava R, Thosar NR, Khubchandani M, Ragit R, Malviya N. Regenerative Endodontics-Reviving the Pulp the Natural Way: A Case Report. *Cureus [Internet].* 2023 [citado 31 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/141534-regenerative-endodontics-reviving-the-pulp-the-natural-way-a-case-report>
5. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *Pediatr Dent.* 2013;35(2):129-40.
6. American Association of Endodontists. Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. 2021; Disponible en: <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2021/08/ClinicalConsiderationsApprovedByREC062921.pdf>
7. Soares DG, Rosseto HL, Scheffel DS, Basso FG, Huck C, Hebling J, et al. Odontogenic differentiation potential of human dental pulp cells cultured on a calcium-aluminate enriched chitosan-collagen scaffold. *Clin Oral Investig.* 2017;21(9):2827-39.
8. Andreasen JQ, Ravn JJ. Epidemiology of traumatic dental injuries to primary and permanent teeth in a Danish population sample. *Int J Oral Surg.* enero de 1972;1(5):235-9.
9. Petti S, Tarsitani G. Traumatic injuries to anterior teeth in Italian schoolchildren: prevalence and risk factors. *Dent Traumatol.* diciembre de 1996;12(6):294-7.
10. Robertson A, Andreasen FM, Bergenholtz G, Andreasen JO, Norén JG. Incidence of pulp necrosis subsequent to pulp canal obliteration from trauma of permanent incisors. *J Endod.* octubre de 1996;22(10):557-60.

11. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing. *Dent Traumatol.* 1995;11(2):59-68.
12. Andreasen JO, Bakland LK, Andreasen FM. Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 3. A clinical study of the effect of treatment variables such as treatment delay, method of repositioning, type of splint, length of splinting and antibiotics on 140 teeth. *Dent Traumatol.* abril de 2006;22(2):99-111.
13. Lauridsen E, Hermann NV, Gerds TA, Ahrensburg SS, Kreiborg S, Andreasen JO. Combination injuries 2. The risk of pulp necrosis in permanent teeth with subluxation injuries and concomitant crown fractures: *The risk of pulp necrosis in teeth with combination injuries.* *Dent Traumatol.* octubre de 2012;28(5):371-8.
14. Lauridsen E, Hermann NV, Gerds TA, Ahrensburg SS, Kreiborg S, Andreasen JO. Combination injuries 3. The risk of pulp necrosis in permanent teeth with extrusion or lateral luxation and concomitant crown fractures without pulp exposure: *The risk of pulp necrosis in teeth with combination injuries.* *Dent Traumatol.* octubre de 2012;28(5):379-85.
15. Oehlers FA, Lee KW, Lee EC. Dens evaginatus (evaginated odontome). Its structure and responses to external stimuli. *Dent Pract Dent Rec.* 1967;17(7):239-44.
16. Segura-Egea JJ, Jiménez-Rubio A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E. Dens evaginatus of anterior teeth (talon cusp): report of five cases. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. 2003;34(4):272-7.
17. Levitan ME, Himel VT. Dens Evaginatus: Literature Review, Pathophysiology, and Comprehensive Treatment Regimen. *J Endod.* 2006;32(1):1-9.
18. Sobhi MB, Rana MJA, Ibrahim M, Chaudary A, Manzoor MA, Tasleem-ul-Hudda null. Frequency of dens evaginatus of permanent anterior teeth. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* 2004;14(2):88-90.
19. Senia ES, Regezi JA. Dens evaginatus in the etiology of bilateral periapical pathologic involvement in caries-free premolars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(3):465-8.
20. Koh E, Pittford T, Kariyawasam S, Chen N, Torabinejad M. Prophylactic Treatment of Dens Evaginatus Using Mineral Trioxide Aggregate. *J Endod.* agosto de 2001;27(8):540-2.
21. Wikström A, Brundin M, Romani Vestman N, Rakhimova O, Tsilingaridis G. Endodontic pulp revitalization in traumatized necrotic immature permanent incisors: Early failures and long-term outcomes—A longitudinal cohort study. *Int Endod J.* 2022;55(6):630-45.
22. Rizk HM, AL-Deen MSS, Emam AA. Pulp Revascularization/Revitalization of Bilateral Upper Necrotic Immature Permanent Central Incisors with Blood Clot vs Platelet-rich Fibrin Scaffolds—A Split-mouth Double-blind Randomized Controlled Trial. *Int J Clin Pediatr Dent.* 9 de octubre de 2020;13(4):337-43.
23. Joseph EJ, Karuna MY, Rao A, Rao A, Nayak AP. A novel regenerative endodontic procedure in a traumatized immature tooth using amniotic membrane. *Dent Res J.* 2021;18:28.
24. Suresh N, Arul B, Kowsky D, Natanasabapathy V. Successful Regenerative Endodontic Procedure of a Nonvital Immature Permanent Central Incisor Using Amniotic Membrane as a Novel Scaffold. *Dent J.* 2018;6(3):36.

25. Narang I, Mittal N, Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(1):63.
26. Bakhtiar H, Esmaeili S, Fakhr Tabatabayi S, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PMH. Second-generation Platelet Concentrate (Platelet-rich Fibrin) as a Scaffold in Regenerative Endodontics: A Case Series. *J Endod*. 2017;43(3):401-8.
27. Brass L. Understanding and Evaluating Platelet Function. *Hematology*. 2010;2010(1):387-96.
28. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1998;85(6):638-46.
29. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?: *Implant Dent*. 2001;10(4):225-8.
30. Kotsovilis S, Markou N, Pepelassi E, Nikolidakis D. The adjunctive use of platelet-rich plasma in the therapy of periodontal intraosseous defects: a systematic review. *J Periodontal Res*. 2010;45(3):428-43.
31. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME, Sonmez H. Efficacy of Platelet-rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. *J Endod*. 2015;41(1):36-44.
32. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;101(3):e37-44.
33. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli ZC. Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial. *J Endod*. 2019;45(5):560-6.
34. Nygaard-Östby B, Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Eur J Oral Sci*. 1971;79(3):333-49.
35. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GTJ. Histologic Characterization of Regenerated Tissues in Canal Space after the Revitalization/Revascularization Procedure of Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis. *J Endod*. 2010;36(1):56-63.
36. Silva CR, Babo PS, Gulino M, Costa L, Oliveira JM, Silva-Correia J, et al. Injectable and tunable hyaluronic acid hydrogels releasing chemotactic and angiogenic growth factors for endodontic regeneration. *Acta Biomater*. 2018;77:155-71.
37. Yamauchi N, Nagaoka H, Yamauchi S, Teixeira FB, Miguez P, Yamauchi M. Immunohistological Characterization of Newly Formed Tissues after Regenerative Procedure in Immature Dog Teeth. *J Endod*. 2011;37(12):1636-41.
38. Shimizu E, Ricucci D, Albert J, Alobaid AS, Gibbs JL, Huang GTJ, et al. Clinical, Radiographic, and Histological Observation of a Human Immature Permanent Tooth with Chronic Apical Abscess after Revitalization Treatment. *J Endod*. 2013;39(8):1078-83.
39. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM. Histological Findings of Revascularized/Revitalized Immature Permanent Molar with Apical Periodontitis Using Platelet-rich Plasma. *J Endod*. enero de 2013;39(1):138-44.

40. Becerra P, Ricucci D, Loghin S, Gibbs JL, Lin LM. Histologic Study of a Human Immature Permanent Premolar with Chronic Apical Abscess after Revascularization/Revitalization. *J Endod.* enero de 2014;40(2014):133-9.
41. Huang GTJ, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The Hidden Treasure in Apical Papilla: The Potential Role in Pulp/Dentin Regeneration and BioRoot Engineering. *J Endod.* junio de 2008;34(6):645-51.
42. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the Apical Papilla and Its Residing Stem Cells from Human Immature Permanent Teeth: A Pilot Study. *J Endod.* 2008;34(2):166-71.
43. Torabinejad M, Faras H, Corr R, Wright KR, Shabahang S. Histologic Examinations of Teeth Treated with 2 Scaffolds: A Pilot Animal Investigation. *J Endod.* 2014;40(4):515-20.
44. Nosrat A, Kollahdouzan A, Hosseini F, Mehrizi EA, Verma P, Torabinejad M. Histologic Outcomes of Uninfected Human Immature Teeth Treated with Regenerative Endodontics: 2 Case Reports. *J Endod.* 2015;41(10):1725-9.
45. Liao J, Al Shahrani M, Al-Habib M, Tanaka T, Huang GTJ. Cells Isolated from Inflamed Periapical Tissue Express Mesenchymal Stem Cell Markers and Are Highly Osteogenic. *J Endod.* 2011;37(9):1217-24.
46. Chrepa V, Pitcher B, Henry MA, Diogenes A. Survival of the Apical Papilla and Its Resident Stem Cells in a Case of Advanced Pulpal Necrosis and Apical Periodontitis. *J Endod.* abril de 2017;43(4):561-7.
47. Liu C, Xiong H, Chen K, Huang Y, Huang Y, Yin X. Long-term exposure to pro-inflammatory cytokines inhibits the osteogenic/dentinogenic differentiation of stem cells from the apical papilla. *Int Endod J.* octubre de 2016;49(10):950-9.